



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

تهیه، طراحی و ساخت مدل لنز تماسی بر اساس پلیمر قالب مولکولی برای
داروی دورزولامید با استفاده از روش محاسباتی و طراحی آزمایش

توسط:

شهریار مرادی فلاح لنگرودی

اساتید راهنما:

دکتر مهدی انصاری

دکتر مریم کاظمی پور

دکتر طوبی اسلامی نژاد



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D Thesis

Title:

**Preparation of molecular imprinting soft contact lens for dorzolamide
using computational method and experimental design**

By:

Shahryar Moradi Fallah Langrodi

Supervisors:

Dr. Mehdi Ansari

Dr. Maryam Kazemipour

Dr. Touba Eslaminejad

اظهارنامه و حق انتشار

این جانب شهریار مرادی فلاح لنگرودی متعهد می‌شوم موارد مذکور در این پایان‌نامه حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود بوده و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان‌نامه را به عهده می‌گیرم. تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. استناد به مطالب و نتایج این پایان‌نامه در صورتیکه به نحو مناسبی ارجاع داده شود، بلامانع است.

امضا دانشجو
تاریخ ۱۲، ۱۱، ۹۱

خلاصه فارسی

مقدمه: گلوکوم یک بیماری پیش‌رونده بینایی با افزایش فشار داخلی چشم و دومین عامل نابینایی در دنیای امروز می‌باشد، این افزایش فشار داخلی در نتیجه‌ی عدم تعادل در ورود و خروج مایع زلالیه بوده و بدون ایجاد علامت‌های واضح بیمار را به سمت نابینایی می‌برد. دوزولامید یک مهارکننده کربنیک‌انیدراز می‌باشد، اما متأسفانه با توجه به اطلاعات موجود تنها پنج درصد از دارو هنگام استفاده از قطره دوزولامید با موفقیت به محل اثر خود رسیده، در نتیجه در این پژوهش با طراحی سیستم نوینی برای دارورسانی دوزولامید افزایش اثر دارو و کاهش اثرات جانبی بررسی شد. هدف از این تحقیق طراحی و ساخت نانو ذرات با استفاده از پلیمر قالب مولکولی با حداکثر قدرت جذب برای داروی دوزولامید است. فناوری قالب‌گیری مولکولی (MIT: Molecular imprinting technology) امروزه یک تکنیک صنعتی پویا برای طراحی موادی با توانایی شناساگری بالاست. این تکنیک بر مبنای تشکیل یک کمپلکس بین آنالیت (مولکول الگو)، مونومرهای ساختاری و پل‌های جانبی است که منجر به ایجاد یک شبکه سه‌بعدی پلیمری می‌شود.

روش‌ها: برای پیدا کردن بهترین نوع مونومرها و درصد استفاده هرکدام از متد (DFT: Density functional theory) در لایه B3YP توسط برنامه Gaussian 09W استفاده شد همچنین برای بررسی میزان جذب دارو توسط پلیمر ساخته‌شده و کاهش تعداد آزمایش‌ها از روش طراحی آزمایش با استفاده از برنامه Design Expert 10 استفاده شد. با استفاده از اطلاعات به‌دست‌آمده از برنامه‌های کامپیوتری پلیمرهای MIP و NI ساخته شدند. خصوصیات فیزیکوشیمیایی پلیمرهای ساخته‌شده توسط آنالیزهای FT-IR، XRD، SEM، DSC و BET مورد بررسی قرار گرفت. همچنین میزان بارگیری و آزادسازی دارو از پلیمر MIP ساخته‌شده نیز بررسی شد.

نتایج: به دست آمده نشان داد که مونومرهای HEMA (هیدروکسی اتیل متاکریلات)، MMA (متیل متاکریلات)، MAA (مت آکریلیک اسید) به عنوان واحدهای ساختاری و EGDMA (اتیلن گلیکول دی متاکریلات) به عنوان عامل اتصال دهنده در نسبت های محاسبه شده می توانند پلیمری برای داروی دورزولامید برابر با انتظارات تولید کنند. با توجه به این اطلاعات قوی ترین برهمکنش ها در زمانی است که EGDMA-MAA-MMA-HEMA-Dorzolamide با نسبت ۱:۳:۲:۱:۳۴ در کنار یکدیگر قرار گیرند. نتایج به دست آمده از آنالیزهای فیزیکوشیمیایی نشان داد که حضور مولکول داروی دورزولامید در فرایند پلیمریزاسیون نقش مؤثری در جذب و واجذب دارو از پلیمر ساخته شده دارد. همچنین نتایج آزمایش های آزادسازی و جذب دارو نشان داد که پلیمر MIP دارای قدرت بیشتری در کنترل آزادسازی دارو نسبت به پلیمر NIP می باشد.

نتیجه گیری: متغیرهای متفاوتی بر میزان قدرت جذب و آزادسازی دارو توسط پلیمر ساخته شده مؤثر هستند. استفاده از مونومر مناسب (به عنوان مثال MAA و MMA در این مطالعه) و استفاده از تکنیک MIT دو عامل مهم است که باعث افزایش ظرفیت بارگیری و کنترل ترشح دارو در محیط چشم می شود. با توجه به آزمایش ها، نشان داده شد که اگر به ازای ۱ میلی مول از داروی دورزولامید مقدار ۳ میلی مول HEMA، ۲ میلی مول MAA، ۱ میلی مول MMA و ۳۴ میلی مول EGDMA برای تولید پلیمر قالب مولکولی استفاده شود پلیمر تولید شده قدرت بارگیری و آزادسازی مناسبی برای داروی دورزولامید دارد. این داده ها حاکی از آن است که لنزهای تماسی ساخته شده با استفاده از تکنیک MIT به عنوان سیستم های انتقال داروی چشمی کارآمد باید مورد مطالعه قرار گیرند.

کلمات کلیدی: لنز تماسی، پلیمر قالب مولکولی، دورزولامید

Abstract

Introduction: Glaucoma is an eye disease, which is characterized with a progressive optic neuropathy due to an increase in intraocular pressure (IOP). This eye disorder, usually without symptoms, leads gradually to loss of vision. This is a major cause of blindness worldwide. The raised IOP is the result of an imbalance between secretion and drainage processes of aqueous humor within ocular chambers. Dorzolamide (DZD) is a carbonic anhydrase (CA) inhibitor used in management of glaucoma. Other researchers reported that only 5% of the free drug applied successfully penetrates through the cornea. Using drug-loaded hydrogels, as soft contact lenses, increases the residence time of ophthalmic drug in the tear film. The aim of the present study was to prepare nanoparticles of molecular imprinted polymers (MIPs) with high loading capacity for dorzolamide as template drug. To achieve this goal, a computational protocol was employed to select the most appropriate monomer for MIP preparation.

Methods: Density functional theory (DFT) method at the B3LYP level of theory in conjugate with the 6-31+G(d) basis set was used to evaluate the extent of interaction between dorzolamide and a small library of frequently used vinylic monomers by using gaussian 09w program. Experimental design software (Design Expert v10 program) was used after the production of MIP to optimize the maximum absorption. MIP and NIP polymers were created using data from computer programs. The physicochemical properties of polymers made by FT-IR, XRD, SEM, DSC and BET analyzes were investigated. The amount of drug loading and release from MIP polymer was also investigated.

Results: The results revealed that HEMA (Hydroxyethylmethacrylate), methacrylic acid (MAA) and MMA (Methyl methacrylate) can be considered as suitable monomers; To form an elastic network, cross-links were introduced into the system using ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) as the cross-linker. According to this information, the strongest interactions are when Dorzolamide-HEMA-MMA-MAA-EGDMA are placed next to each other with a ratio of 1: 3: 2: 1: 34. The construction of the polymer with the mentioned ratios showed a significant effect on the control of drug release compared to the control sample. The results obtained from physicochemical analyzes showed that the presence of dorsolamide drug molecule in the polymerization process has an effective role in the absorption and adsorption of the drug from the polymer. Also, the results of drug release and adsorption tests showed that MIP polymer has more power to control drug release than NIP polymer.

Conclusion: Different variables influence binding affinity of soft contact lenses to drugs. The use of suitable co-monomer (e.g. MAA and MMA in this study) and applying the molecular imprinting technique are two important factors which enhance loading capacity and sustain the release of drug in aqueous media. The optimized imprinted hydrogel prepared with 3mM HEMA, 2 mM MAA, 1 mM MMA 34 mM EGDMA and 1 mM DZD: the highest affinity for DZD and the greatest ability to control the release process in aqueous media. These data indicated that molecularly imprinted soft contact lenses should be studied as efficient ocular drug delivery systems.

Keywords: Ocular Drug Delivery Systems, Molecular Imprinting, Soft Contact Lenses, Dorzolamide



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه آقای شهریار مرادی فلاح لنگرودی دانشجوی داروسازی ورودی ۹۲ به شماره: ۱۱۵۶

تحت عنوان:

تهیه (طراحی و ساخت) مدل لترتماسی بر اساس پلیمر قالب موکولی برای داروی دورزولامید با استفاده از روش

محاسباتی و طراحی آزمایش

استاد راهنما:

۱- دکتر مهدی انصاری

۲- دکتر مریم کاظمی پور

۳- دکتر طوبی اسلامی

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

۱- دکتر مصطفی پورنامداری

۲- دکتر احسان فقیه میرزایی

در تاریخ ۹۸/۱۱/۱۲ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹/۲۵
(با حروف) (نویسنده و تصویب کننده) به تصویب رسید.

دکتر مصطفی پورنامداری

رئیس اداره پایان نامه

دکتر باقر امیرحیدری

رئیس دانشکده

